INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Supplemento das Memorias
No. 7 Maio, 1929

Summario:

Chagas, Drs. Evandro, e Freitas, Lincoln de. Electrocardiogramma na Febre Amarella..... 72
Vellard, Drs. J., et Vianna, Miguelote. Modifications de la coagulation sanguine dans la fièvre jaune..... 86
Godoy, Drs. Alcides, e Gonçalves, N. Botafogo. Communicação apresentada á Sociedade Brasileira de Biologia (Sessão de 24-IV-929). 100

O supplemento das Memorias destina-se á publicação immediata das pesquizas realizadas no Instituto Oswaldo Cruz.

RIO DE JANEIRO
Typ. do INSTITUTO OSWALDO CRUZ
1929

Electrocardiogramma na Febre Amarella

Pelos Drs. EVANDRO CHAGAS e LINCOLN DE FREITAS.

(Hospital Oswaldo Cruz).

As alterações do electrocardiogramma na Febre Amarella se mostram sufficientemente constantes para merecerem um estudo especial. São mais ou menos profundas de accordo com a gravidade da infecção e bastam em geral para estabelecer o prognostico.

Nos casos que evoluem para a cura, raramente são vistos signaes de degeneração do musculo cardiaco. Observam-se apenas alterações consequentes á influencia do systema vago-sympatico e nunca existem deformações dos complexos electricos. Nos casos mais graves e principalmente nos que caminham para a morte, não só se observam deformações e aberrações nas variações electricas, como tambem se encontram alterações progressivas de determinadas ondas, que correspondem á evolução do processo degenerativo do musculo e que muito bem podem ser acompanhadas pelo registro em serie dos electrocardiogrammas.

A bradycardia em seguida á phase agúda da infecção e mais frequentemente na convalescença, é constante nos casos não mortaes. As vezes muito pronunciada, caracterisa-se nos electrocardiogrammas não só pelo alongamento da diastole total, como tambem pelo augmento de duração de todas as manifestações electricas e do intervallo que as separa. A observação n. 1 é um exemplo typico do que acabamos de affirmar.

Em alguns casos, muito raros é verdade, a influencia do systema vago-sympatico conduz á dissociação auriculo-ventricular ou au rythmo nodal. Essas alterações são sempre transitorias e desapparecem com a cura. Deste facto se tem um exemplo na observação n. 2.

De certa frequencia são as deformações dos complexos auriculares e ventriculares consequentes á existencia de processos degenerativos do myocardio, e que conduzem a defeitos na transmissão do estimulo contractil pelos differentes elementos do coração. Algumas vezes esses signaes se evidenciam em formas clinicas de média ou de pequena gravidade e ahi, não são visiveis nem na convalescença nem na cura. Em geral, porém, elles só são encontrados nos casos graves e apparecem em periodo avançado da infecção. Pode-se considerar o seu apparecimento como de máo prognostico e apenas em um doente, no da observação n. 3, não foram o symptoma de uma morte, senão proxima pelo menos certa. Nas observações ns. 3 e 4 temos exemplos dessa affirmação.

Ainda significando processo de degeneração do musculo cardiaco observamos em casos de infecção grave e fatal, um aspecto peculiar do electrocardiogramma que sempre serviu para estabelecer o prognostico e a provavel evolução da doença. Esse aspecto é evidenciado nas curvas das observações 5, 6, 7, 8 e 9. A medida que a evolução se processa, muito antes mesmo do apparecimento de qualquer signal clinico alarmante, ob-

serva-se o augmento em todos os sentidos e em todas as derivações da onda T dos complexos ventriculares, com diminuição progressiva da extensão da onda R e alongamento dessa ultima. O intervalo inter-systolico tambem cresce e assim se vão progressivamente deformando os complexos ventriculares que assumem aspectos verdadeiramente bizarros nos periodos mais adeantados da infecção (Observações 7, 8 e 9).

Não só as variações ventriculares soffrem modificações; tambem a onda auricular é consideravelmente alterada embora em menor numero de individuos.

Na observação 7 além da grande deformação dos complexos auriculares e ventriculares e do augmento do intervalo inter-systolico (P—R) podiam ser vistas algumas horas antes da morte crises longas da tachycardia extra-systolisa heterotopicas dos ventriculos. Nas observações 8 e 9 de tal modo se deformaram todas as ondas do traçado que muito difficilmente podiam ser differenciadas. Cumpre assignalar na observação 8, que não só se deformaram os complexos ventriculares, como tambem as manifestações auriculares soffreram alterações pronunciadas. O aspecto do traçado nos poucos minutos que precederam a morte lembra e faz suppôr a existencia de um rythmo de origem heterotopica no ventriculo, mas a perfeita associação dos complexos ventriculares e auriculares traz a certeza da origem homotopica da excitação ventricular e da sua má conducção atravéz os elementos especificos.

O graphico da observação 9 lembra á primeira vista um rythmo de excitação heterotopica, mas comparando-o com os traçados obtidos na observação anterior somos levados a crêr se trate apenas de complexos ventriculares homotopicos profundamente deformados.

E' ainda interessante referir algumas observações colhidas no momento da morte. Essas verificações dão uma idéa perfeita do modo por que se acaba a funcção cardiaca na doença. As observações 8, 9, 10 e 11 são curiosos exemplos que convêm examinar.

Na totalidade dos doentes observados até a morte verificou-se a deformação dos complexos ventriculares acima assignalada. No momento final passaram sempre por um periodo de extrasystolia ventricular, periodo esse que em geral teve duração variavel e se seguiu de fibrilação do coração e parada immediata da contracção.

O electrocardiogramma na Febre Amarella nada tem de caracteristico ou de peculiar á infecção. Entretanto traduz de modo preciso todas as phases de degeneração por que possivelmente passa o musculo cardiaco, e essas alterações deveriam merecer um estudo anatomico mais perfeito. Constitue ainda um elemento util ao prognostico e muito aproveitavel á um melhor juizo da gravidade dos differentes casos submettidos á observação.

OBSERVAÇÕES.

Nº. 1. C. F., 34 snnos. Mascuiino. Branco. Casado. Portuguez. Operario. Alta, curado no decimo terceiro dia.

1º Traçado. Phase agúda da infecção (Fig. 1). Rythmo normal levemente accelerado.

P—R = 0,10
P = 0,04
R—T = 0,24
R = 0,02
S = 0,01
T = 0,10

2º. Traçado. Convalescença da doença (Fig. 2). Rythmo normal muito lento.

P—R = 0,12
P = 0,06
R—T = 0,32
R = 0,04
S = 0,02
T = 0,12

Nº. 2. J. R. S., 22 annos. Masculino. Solteiro. Pardo. Africano. Operario. Alta, curado no decimo terceiro dia.

1º. Traçado. Phase agúda da infecção (Fig. 3). Arithmia respiratoria muito pronunciada com periodos de dissociação e outros de rythmo nodal.

Essa irregularidade se traduzia ora pela falta da associação P—R, ora pelo apparecimento de algumas excitações nodaes que são justamente representadas na figura 3. Assim o intervallo P—R dos tres primeiros cyclos é de 0,20 e a onda R méde nesses mesmos cyclos 1 mvt. e 7/10 mvt. Depois de uma phase diastolica mais longa o terceiro cyclo do traçado é de excitação nodal (porção mais alta do nodulo) com intervallo P—R de 0,04 e onda R com 1 mvt. e 9/10 de mvt. O 4º e o 5º cyclos do traçado são semelhantes aos tres primeiros e o 6º representa uma nova excitação nodal com intervallo P—R de 0,12, P com 2/10 mvt. e R com 1 mvt. e 7/10.

Neste caso eram vistas phases de franca dissociação auriculo-ventricular com bradirythmia ventricular até a 32 excitações por minuto, mas que infelizmente não forneceram graphico sufficientemente perfeito para publicação.

2º. Traçado. Convalescença da doença. Rythmo normal. Intervallo inter-systolico permanente em 0,20 (Fig. 4).

Nº. 3. M. F., 18 annos. Feminino. Solteira. Parda. Brasileira. Cozinheira. Alta, curada no vigesimo dia.

1º. Traçado. Phase agúda da infecção (Fig. 5). Rythmo normal. Ligeira tachicardia febril.

P—R = 0,08
P = 0,04
R—T = 0,30
R = 0,02
S = 0,01
T = 0,12

2º. Traçado. Passada a phase agúda da infecção. Observavam-se com frequencia complexos ventriculares do typo nodal mas de conducção inteiramente anormal. Além disto os proprios complexos sinusaes se haviam modificado. Assim,

P—R = 0,12
P = 0,06
R = 0,02
R—T = 0,32
T = 0,12
S = 0

Os complexos deformados deste periodo mediam

R = 0,08
R—T = 0,40
T = 0,16
P—R = 0,02

A extensão da onda R no traçado da figura 5 é de 1 mvt. e 1/10 mvt. e na figura 6 de 8/10 mvt. As ondas R dos complexos aberrantes não tinham senão 5/10 mvt.

Nº. 4. H. B. 36 annos. Masculino. Casado. Branco. Inglez. Gravador. Obito no oitavo dia da molestia.

1º. Traçado no quinto dia de molestia (Fig. 7). Rythmo regular.

DI	DII	DIII
P = 0,04 2/10 mvt.	P = 0,06 2/10 mvt.	P = 0,06 2/10 mvt.
P—R = 0,12	P—R = 0,12	R = 0,02 4/10 mvt.
R = 0,02 3/10 mvt.	R = 0,02 4/10 mvt.	S = 0,02 3/10 mvt.
S = 0,02 5/10 mvt.	S = 0,03 4/10 mvt.	R—T = 0,24
R—T = 0,24	R—T = 0,20	T = 0,04 1/10 mvt.
T = 0,12 2/10 mvt.	R = 0,08 3/10 mvt.	T—P = 0,14
T—P = 0,14	T—P = 0,14	

Na occasião em que foi obtido este mesmo traçado o estado clinico do doente era já evidentemente sério, porem o prognostico ainda muito incerto. Já se notava então o desenvolvimento pronunciado da onda T.

2º. Traçado no setimo dia de molestia (Fig. 8).

DI	DII	DIII
P = Duplo 0,08 1/10 mvt.	P = 0,08 2/10 mvt.	P = 0,08 Duplo
P—R = 0,14	P—R = 0,16	P—Q = 0,16
R = 0,02 3/10 mvt.	R = 0,02 3/10 mvt.	Q = 0,02 2/10 mvt.
S = 0,08 6/10 mvt.	S = 0,08 2/10 mvt.	R = 0,08 6/10 mvt.
R—T = 0,30	R—T = 0,28	Q—T = 0,28
T = 0,12 5/10 mvt.	T = 0,12 4/10 mvt.	T = 0,08 1/10 mvt.
T—P = 0,06	T—P = 0,06	T—P = 0,06

Neste caso a medida que se agravaram os symptomas e que o doente se aproximou da morte surgiram signaes de conducção defeituosa nos ventriculos, principalmente no ventriculo esquerdo.

No. 5. O. P., 22 annos. Masculino. Solteiro. Branco. Brasileiro. Operario. Morte no oitavo dia.

1o. Traçado feito na vespera da morte (Fig. 9). Rythmo regular bastante accelerado. Já se notava o grande augmento da onda T e deficiencia de conducção nos ventriculos. Estes signaes se exageraram no dia immediato, horas antes da morte.

DI	DII	DIII
P = 0,02 2/10 mvt.	P = 0,08 2/10 mvt.	P = 0,02 2/10 mvt.
P–R = 0,10	P—R = 0,12	P–R = 0,12
R = 0,02 3/10 mvt.	R = 0,06 8/10 mvt.	R = 0,06 6/10 mvt.
S = 0,02 1/10 mvt.	S = 0,06 4/10 mvt.	S = 0,06 4/10 mvt.
R–T = 0,24	R–T = 0,24	R–T = 0,24
T = 0,08 3/10 mvt.	T = 0,08 8/10 mvt.	T = 0,12 6/10 mvt.
T–P = 0,12	T—P = 0,10	T–P = 0,10

2o. Traçado (Fig. 10).

DI	DII	DIII
P = 0,08 2/10 mvt.	P = 0,08 2/10 mvt.	P = 0,08 1/10 mvt.
P—R = 0,12	P–R = 0,10	P—R = 0,10
R = 0,04 8/10 mvt.	R = 0,04 7/10 mvt.	R = 0,06 8/10 mvt.
S = 0,08 6/10 mvt.	S = 0,08 5/10 mvt.	S = 0,06 6/10 mvt.
R–T = 0,24	R–T = 0,24	R—T = 0,26
T = 0,08 7/10 mvt.	T = 0,10 9/10 mvt.	T = 0,12 8/10 mvt.
T—P = 0,08	T–P = 0,08	T—P = 0,08

No. 6. E. O., 30 annos. Masculino. Casado. Russo. Operario. Morte no quinto dia de molestia.

1o. Traçado no terceiro dia de molestia (Fig. 11). Rythmo regular.

DII

P = 0,06 2/10 mvt.
P–R = 0,12
R = 0,02 3/10 mvt.
S = 0,02 4/10 mvt.
R—T = 0,28
T = 0,08 3/10 mvt.
T–P = 0,12

2º. Traçado obtido quatro horas antes da morte (Fig. 12).

DII

P = 0,08 2/10 mvt. Duplo
P--R = 0,12
R = 0,02 3/10 mvt.
S = 0,04 7/10 mvt.
R—T = 0,28
T = 0,12 7/10 mvt.
T—P = 0,06

Neste caso appareceram igualmente signaes de degeneração do musculo cardiaco.

Nº. 7. J. M., 33 annos. Masculino. Casado. Branco. Brasileiro. Lenhador. Morte no Sexto dia de molestia.

1º. Traçado no quarto dia de doença. Rythmo regular, ligeiramente accelerado (Fig. 13). O traçado tirado no quinto dia, mostrava já um augmento consideravel na extensão da onda T e uma diminuição sensivel na de R. O intervallo P—R de 0,12 havia já passado a 0,16. No dia immediato, isto é, no sexto dia pela manhã, estes signaes se haviam ainda mais accentuado (Figs. 15 e 16), e o rythmo era frequentemente interrompido por crises mais ou menos longas de excitações heterotopicas ventriculares sommadas, verdadeiras crises de tachycardia extra-systolica parocystica.

E' curioso notar que por um curto periodo depois das crises de tachycardia a amplitude da onda T era consideravelmente reduzida (Fig. 17). A figura 18 representa o traçado feito minutos antes da morte.

Nº. 8. J. 13 annos. Masculino. Pardo. Brasileiro. Profissão ignorada.

O doente não prestou nenhuma informação quanto aos dias de doença com que entrou para o Hospital. Permaneceu internado apenas algumas horas e falleceu em seguida.

1º. Traçado feito no momento da entrada (Fig. 19). Tachycardia grande. Temperatura 37º,2. Grande augmento da onda T, que se mostrava mais elevada do que R.

2º. Traçado feito duas horas antes da morte, quando o doente era tomado de grande agitação e vomitava sangue abundantemente. O traçado mostra uma onda R enormemente reduzida, onda P dupla deformada e muito ampla e a onda T, a maior de todas, consideravelmente crescida em relação ao traçado anterior (Fig. 20).

A figura 21 representa o graphico feito no momento da morte. Os complexos auriculares são alargados e deformados e os complexos ventriculares profundamente aberrantes, lembrando o typo das variações consequentes a excitação heterotopica dos ventriculos. Entretanto por comparação com os traçados obtidos nesta mesma phase e em phases menos avançadas, de outros individuos, acreditamos representem elles a propria excitação homotopica profundamente prejudicada em sua transmissão.

Nº. 9. I. S. L., 4 annos. Feminino. Branca. Brasileira.

Permaneceu no Hospital apenas tres horas, tendo fallecido em seguida. Não foram obtidas informações quanto aos dias de molestia. Entrou em estado grave, com vomitos sanguineos muito frequentes e durante todo o tempo de permanencia no hospital teve o rythmo representado na figura 22. Ahi se vê um traçado semelhante ao da figura 20, apenas com rythmo mais accelerado. As grandes ondas representam as variações T dos complexos ventriculares e as pequenas alças que as precedem immediatamente são as variações R dos mesmos complexos. As manifestações auriculares P se acham fundidas ao ramo descendente de cada uma das ondas T.

Nº. 10. A. S. 19 annos. Masculino. Branco. Brasileiro. Operario e solteiro. Morte no sexto dia de molestia.

O estado geral deste doente se mostrou relativamente bom até ao quinto dia. O 1º. traçado (Fig. 23) foi feito no 4º dia de molestia e mostra um doplo P em DII. No mais elle é perfeitamente normal. No 5º dia de molestia foi feito o traçado da figura 24. Já ahi se via o grande augmento da onda T e diminuição sensivel da onda R. A variação auricular P se mostrava irregular, ora positiva, ora negativa. No 6º dia, momentos antes da morte, foram colhidos os traçados das figuras 25, 26 e 27. A figura 25 mostra um rythmo regular, lento com os complexos ventriculares de typo inteiramente anomalo e os complexos auriculares duplos e negativos. O traçado da figura 26, de alguns minutos antes da morte, é representativo da mesma alteração responsavel pelos complexos da figura 25, porem em phase mais avançada. No momento da morte a deformação das variações electricas do ventriculo se accentuou ainda mais até ao apparecimenfo da fibrilação que se seguiu da parada do coração (Fig. 27).

Nº. 11. J. A. 40 annos. Masculino. Casado. Branco. Portuguez. Operario. Morte no sexto dia.

O 1º traçado feito no terceiro dia de molestia com o estado geral bom era perfeitamente normal (Fig. 28). No sexto dia, depois de na vespera haverem surgido symptomas francos de insufficiencia cardiaca, os traçados tomaram o aspecto da figura 29; manifestações ventriculares muito reduzidas com a onda T diphasica. Este aspecto se manteve até a uma crise symcopal com apnéa que marcou o momento da morte. Nesta occasião o electrocardiogramma passou successivamente pelos aspectos representados nas figuras 30, 31, 32 e 33. A principio excitações ventriculares completamente anomalas que se foram tornando cada vez mais deformadas até ao apparecimento de um rythmo lento e unifocal dos ventriculos, seguido immediatamente da fibrilação e da morte.

Electrocardiogram in Yellow Fever

By Dr. EVANDRO CHAGAS & Dr. LINCOLN DE FREITAS.

(Oswaldo Cruz Hospital).

The variations of Electrocardiograms in Yellow Fever show a sufficient frequency to deserve a special study. They are more or less high, according to the severeness of the cases, and are generally sufficient to establish prognosis.

In cases which evolve toward cure, signs of degenerative processes of the cardiac muscle are rarely seen. Hardly some changes inherent to the influence of the vago-sympathetic system are observed, and never deformations of electrical complexes arise. In more severe incidences, chiefly in those which end in death, not only deformations and aberrations in the electric variations, but also progressive changes of determined waves are observed, the same corresponding to the degeneration process of the muscle. They can easily be accompanied by registration "en série" of Electrocardiograms.

Bradycardia, following the acute stage of the infection, chiefly convalescence, is always existing in unmortal cases. Sometimes highly emphasized, it is characterized in the Electrocardiogram, not only by the lengthened form of total diastole, as also by the increase of duration of all electric phenomenons and the interval which separates them. Observation N. 1 is a typical example of the above mentioned.

In some cases, scarce indeed, the influence of the vago-sympathetic system leads to auriculoventricular dissociation or to nodal rhythm. Such changes are always timely and disappear with the cure. Of this fact, observation 2 gives a striking example.

Rather frequent are deformations of auricular and ventricular complexes, consequent to degenerative processes of the myocardium, these changes leading to defficiency in the transmission of the contractile stimulus, by the different components of the heart. Sometimes such signs are obvious in clinical forms of middle or mild aspect, and there, they appear neither in the course of convalescence nor after the cure. Generally, however, they are found only in severe cases and appear at a certain stage of the infection. Their appearing can be deemed a bad prospect, as only in a single patient, that of observation N. 3, they did not mean to be a sure symptom of, if not impending, at least, a certain death. Observations 3 and 4 are examples of this affirmation.

Still as a meaning of a degenerative process of the cardiac muscle, we observed in cases of severe and fatal infection, a peculiar aspect of the electrocardiogram, which we always used to determine prognosis and probable evolution of the illness. This aspect is emphasized in the curves of observations N. 5, 6, 7, 8 and 9. As long as evolution is going on, even a long time before appearing any alarming clinical symptoms, one may

observe the increase in every direction and in all leads, of the T wave of ventricular complexes, with steady decrease in the extension of R wave and lengthening of the latter. The intersystolic interval also increases, so as to progressively deform the ventricular complexes which take really queer aspects in more advanced stages of the infection (Observations ns. 7, 8, and 9).

Not only ventricular variations are subject to changes; the auricular wave also is highly altered, however in a smaller number of patients.

In observation N. 7, beside a big deformation of the auricular complexes, and the increase of the intersystolic space (P—R), a few hours before the death, long crisis of extrasystolic heterotopic tachycardia of the ventricle could be observed.

In observations Ns. 8 and 9, the waves of the diagram were deformed in such a way, that differenciation could hardly be undertaken.

We must mention about observation N. 8, that, not only the ventricular complexes were deformed, as also auricular phenomenons had suffered serious alterations. The aspect of diagram, a few minutes before the death took place, would remind and even lead to think of the existence of a rhythm of heterotopic origin in the ventricle, but the thorough association of ventricular complexes brings a certainty of the homotopic origin of the ventricular excitation, and of its bad conductive power throughout the specific elements.

The graphic of observation N. 9 induces at first to believe in a rhythm of heterotopic excitation, but comparing it with diagrams obtained in the former observation, we should rather think, it means only a deep deformation of homotopic ventricular complexes.

It is also of interest to mention a few observations gathered by the time of death. These verifications give an exact idea of the way in which the cardiac function ceases in this illness. Observations Ns. 8, 9, 10 and 11 are very curious examples, which deserve examination.

In the whole number of patients observed till death, the above mentioned deformation of ventricular complexes took place. At the final moment, all of thens showed a period of ventricular extrasystoles, the said period having generally a variable duration and being followed by fibrillation of the heart and immediate stopping of the contractions.

The electrocardiogram in Yellow Fever has neither a characteristic nor a peculiar part to play with regard to the infection. It however registers in the most accurate manner, all stages of degeneration, which the cardiac muscle undergoes, and these alterations ought to deserve a more complete anatomical study. It means also an indication of some weight for prognosis, and a possibility of better judging the severeness of the various cases submitted to observation.

CLINICAL RECORDS.

N. I. C. F., 34 years old. Masculine. White. Married. Portuguese. Workman. Exeat, after cure on the 13th day.

1st. Diagram. Acute stage of the infection (fig. 1) normal rhythm slightly accelerated.

P—R = 0.10
P = 0.04
R—T = 0.24
R = 0.02
S = 0.01
T = 0.10

2nd. Diagram. Convalescent from the illness (fig. 2). Normal Rhythm very slow.

P—R = 0.12
P = 0.06
R—T = 0.32
R = 0.04
S = 0.02
T = 0.12

N. 2. J. R. S., 22 years old. Masculine. Unmarried. Mestiço. African. Workman. Exeat, cured on the thirteenth day.

1st. Diagram. Acute stage of the infection (fig. 3). Very deep respiratory arythmia, with periods of dissociation and other of nodal rhythm.

This irregularity was registered, at times, in the way of P—R dissociation, otherwise by the appearing of a few nodal excitations which are plainly shown in fig. 3. Thus, the interval P—R of the 3 first cycles is 0,20 and the wave R measures, in these same cycles, 1 mvt. and 7/10 mvt. After a longer diastolic stage, the third cycle of the diagram is 0,04 and the wave R with 1 mvt. and 9/10 mvt. The 4th and 5th cycles of the diagram are similar to the three first ones, the 6th showing a new nodal excitation with interval P—R equal to 0,12. P with 2/10 mvt. and R with 1 mvt. and 7/10 mvt.

In this incidency, stages of plain auriculoventricular dissociation with ventricular bradyrhythmia, could be seen, down to 32 excitations per minute, of which however we were unable to get a sufficiently plain graphic to allow being printed.

2nd. Diagram. Convalescent from the illness. Normal rhythm. The intersystolic interval remains permanent at 0,20 (fig. 4).

N. 3. M. F., 18 years. Feminine. Unmarried, mestiça. Brazilian. Cook. Exeat. Cured on the 20th day.

1st. Diagram. Acute stage of the illness. Normal rhythm. Slight febrile tachycardia:

P—R = 0.08
P = 0.04
R—T = 0.30
R = 0.02
S = 0.01
T = 0.12

2nd. Diagram. After the acute stage of the infection. Frequent ventricular complexes of the nodal type are observed, but of quite abnormal conductive power. Besides this, the sinusal complexes even had suffered a modification. Thus:

P—R = 0.12
P = 0.06
R = 0.02
R—T = 0.32
T = 0.12
S = 0

The deformed complexes of this period measured:

R = 0.08
R—T = 0.40
T = 0.16
P—R = 0.02

The extension of wave R in the diagram of fig. 5 is 1 mvt. and 1/10 mvt. and in fig. 6, 8/10 mvt. The waves R. of the aberrant complexes had but 5/10 mvt.

N. 4. H. B. 36 years Masculine. Married. White. English. Engraver. deceased on the 8th day of the illness.

1st. Diagram on the fifth day of the illness. (Fig. 7). Regular Rhythm.

DI	DII	DIII
P = 0.04 2/10 mvt.	P = 0.06 2/10 mvt.	P = 0.06 2/10 mvt.
P—R = 0.12	P—R = 0.12	R = 0.02 4/10 mvt.
R = 0.02 3/10 mvt.	R = 0.02 4/10 mvt.	S = 0.02 3/10 mvt.
S = 0.02 5/10 mvt.	S = 0.03 4/10 mvt.	R—T = 0.24
R—T = 0.24	R—T = 0.20	T = 0.04 1/10 mvt.
T = 0.12 2/10 mvt.	R = 0.08 3/10 mvt.	T—P = 0.14
T—P = 0.14	T—P = 0.14	

By the occasion in which this diagram was taken, the clinical condition of the patient was of course, already serious, but of still very uncertain prognosis. By then, the marked development of wave T was already noticeable.

2nd. Diagram on the seventh day of the illness (fig. 8).

DI	DII	DIII
P = Double 0.08 1/10 mvt.	P = 0.08 2/10 mvt.	P = 0.08 Double
P—R = 0.14	P—R = 0.16	P—Q = 0.16
R = 0.02 3/10 mvt.	R = 0.02 3/10 mvt.	Q = 0.02 2/10 mvt.
S = 0.08 6/10 mvt	S = 0.08 2/10 mvt.	R = 0.08 6/10 mvt.
R—T = 0.30	R—T = 0.28	Q—T = 0.28
T = 0.12 5/10 mvt.	T = 0.12 4/10 mvt.	T = 0.08 1/10 mvt.
T—P = 0.06	T—P = 0.06	T—P = 0.06

In this incidency, in proportion symptoms were becoming more serious, and the death was nearer, there appeared signs of defective conduction in the ventricles, specially of the left ventricle.

N. 5. O. P., 22 years. Masculine. Unmarried. White. Brazilian. Workman. Died on the eighth day.

1st. Diagram on the day before the death (fig. 9). Regular rhythm rather accelerated. One sees already a large increase of wave T and deffi-cient conduction in ventricles. These signs become exaggerated on the following day, a few hours before death.

DI	DII	DIII
P = 0.02 2/10 mvt.	P = 0.08 2/10 mvt.	P = 0.02 2/10 mvt.
P—R = 0.10	P—R = 0.12	P—R = 0.12
R = 0.02 3/10 mvt.	R = 0.06 8/10 mvt.	R = 0.06 6/10 mvt.
S = 0.02 1/10 mvt.	S = 0.06 4/10 mvt.	S = 0.06 4/10 mvt.
R—T = 0.24	R—T = 0.24	R—T = 0.24
T = 0.08 3/10 mvt.	T = 0.08 8/10 mvt.	T = 0.12 6/10 mvt.
T—P = 0.12	T—P = 0.10	T—P = 0.10

2nd. Diagram (Fig. 10).

DI	DII	DIII
P = 0.08 2/10 mvt.	P = 0.08 2/10 mvt.	P = 0.08 1/10 mvt.
P—R = 0.12	P—R = 0.10	P—R = 0.10
R = 0.04 8/10 mvt.	R = 0.04 7/10 mvt.	R = 0.06 8/10 mvt.
S = 0.08 6/10 mvt.	S = 0.08 5/10 mvt.	S = 0.06 6/10 mvt.
R—T = 0.24	R—T = 0.24	R—T = 0.26
T = 0.08 7/10 mvt.	T = 0.10 9/10 mvt.	T = 0.12 8/10 mvt.
T—P = 0.08	T—P = 0.08	T—P = 0.08

N. 6. E. O., 30 years. Masculine. Married. Russian. Workman. Died on the fifth day of the illness.

1st. Diagram on the third day of the illness (Fig. 11). Regular rhythm.

DII
P = 0.06 2/10 mvt.
P—R = 0.12
R = 0.02 3/10 mvt.
S = 0.02 4/10 mvt.
R—T = 0.28
T = 0.08 3/10 mvt.
T—P = 0.12

2nd. A diagram obtained four hours before death (fig. 12).

DII

P = 0.08 2/10 mvt. Double
P—R = 0.12
R = 0.02 3/10 mvt.
S = 0.04 7/10 mvt.
R—T = 0.28
T = 0.12 7/10 mvt.
T—P = 0.06

In this case, signs of degeneration of the cardiac muscle did also appear.

N. 7. J. M., 33 years. Masculine. Married. White. Brazilian. Woodcutter. Died on the sixth day of the illness.

1st. Diagram on the fourth day of the illness. Regular rhythm slightly accelerated (Fig. 13). The diagram taken on the 5th day showed already a considerable increase in the extension of wave T, and a sensible decrease in R. The interval R—R of 0,12 had already grown up to 0,16 on the following day, say on the sixth day in the morning; these signs showed a still higher increase (Figs. 14—16), the rhythm being frequently interrupted by more or less long crisis of heterotypic ventricular excitations, summed up, real crisis of extrasystolic, paroxystic tachycardia.

Curious it is to note that, for a short period after the tachycardic crisis, the amplitude of wave T was considerably reduced (fig. 17). Fig. 18 shows diagram taken a few minutes before the death.

N. 8. J. 13 years. Masculine. Mestiço. Brazilian. Profession unknown. The patient did not give any information about the number of days he had felt ill before entering the hospital. He remained interned there a few hours only, died after that time.

1st. Diagram taken by the time of his admission (fig. 19) great tachycardy. Temperature 37,2. Great increase of wave T, which showed higher than R.

2nd. Diagram taken two hours before death, when the patient was seized by a great agitation and had abundant blood vomiting. The diagram shows a wave R exceedingly reduced; wave P twofold, deformed and very ample, and wave T, the greatest of all, considerably increased in relation with the foregoing diagram. (fig. 20).

Fig. 21 shows the diagram registered by the moment of the death. The auricular complexes are enlarged and deformed the ventricular complexes deeply aberrant, reminding the type of variations, subsequent to heterotopic excitation of the ventricles. Meanwhile, by comparing with diagrams obtained in the same stage, and at less advanced periods of other patients, we believe they represent the very homotopic excitation, deeply troubled in its transmission.

N. 9. I. S. L., 4 years. Feminine. White. Brazilian.

Remained in the Hospital for three hours only, and died after that time. No information about how many days of illness. Enteredin severe condition, with very frequent blood vomiting. During the whole permanency

in the hospital, showed the rhythm represented in fig. 22. There may be seen a diagram similar to that of fig. 20, but with more accelerated rhythm. The great waves represent the variations T of the ventricular complexes, and the small loops which are seen immediately in front of same are the variations R of the same complexes. The auricular phenomenons P, are mixed within the lowering branch of each one of the waves T.

N. 10. A. S;, 19 years. Masculine. White. Brazilian. Workman. Unmarried. Died on the sixth day of the illness.

The general condition of the patient was a relatively favourable up to the fifth day. The first diagram (ftg. 23) was taken on the fourth day of the illness and shows a double P in DII. In all, it is perfectly normal. On the fifth day of the illness, the diagram of fig. 24 was taken. There, already, the great increase of wave T and sensible decrease of wave R was noticeable. The auricular variation P showed irregular, at times positive, otherwise negative. On the sixth day, few moments before death, the diagrams of figs. 25, 26 and 27 were taken. Fig. 25 shows a regular rhythm, slow, with the ventricular complexes of quite abnormal type and the auricular complexes, double and negative.

The diagram of fig. 26, few minutes before death, show the same alteration which account for the complexes of fig. 25, however at a more advanced stage. By the moment of death, the deformation of the electric variations of the ventricle increased more and more till the appearing of fibrillation, foregoing to stop of the heart. (Fig. 27)

N. 11. J. A., 40 years. Masculine. Married. White. Portugueuse. Workman. Died on the sixth day.

The first diagram taken on the third day of infection, when general condition was rather favorable, was perfectly normal. (Fig. 28). On the sixth day, after plain symptoms of cardiac insufficiency had appeared the day before, the diagrams took the aspect of fig. 29. Ventricular phenomenons in great decrease, with wave T diphasic. This aspect prevailed up to a collapse crisis with apnea, meaning death coming on. By this opportunity, the electro-cardiograms took successively the aspects as shown in Figs. 30, 31, 32 and 33. At first the ventricular excitations, absolutely abnormal, growing little by little more deformed until a slow and unifocal rhythm of the ventricles appears, to which fibrillation and death immediately follow.

Fig. 1 DII

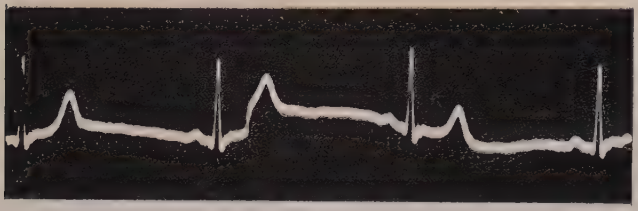


Fig. 2 DII

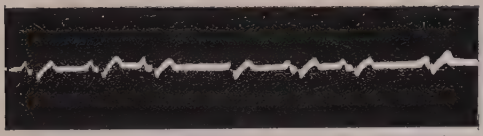


Fig. 3 DII

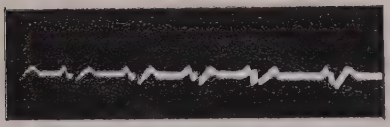


Fig. 4 DII

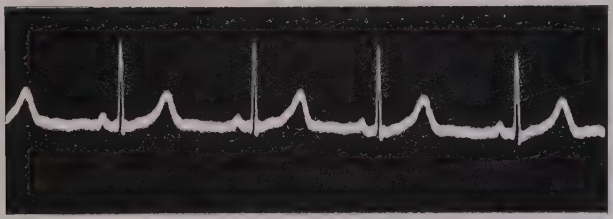


Fig. 5 DII

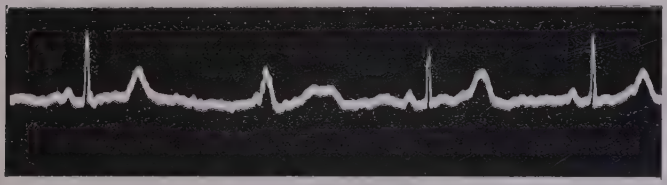


Fig. 6 DII

Fig. 7 DI

Fig. 7 DII

Fig. 7 DIII

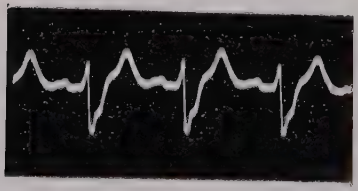


Fig. 8 DI

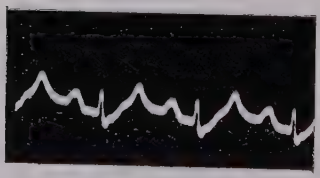


Fig. 8 DII

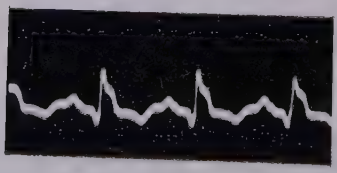


Fig. 8 DIII

Fig. 9 DI

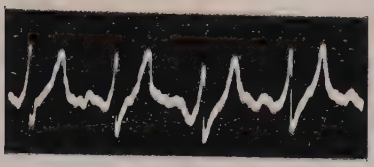


Fig. 9 DII

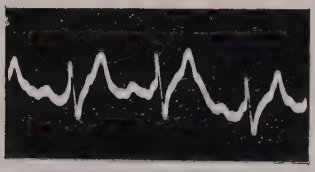


Fig. 9 DIII

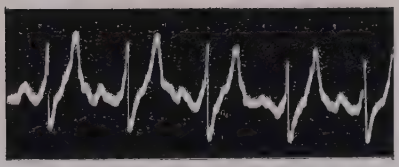


Fig. 10 DI

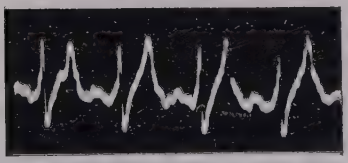


Fig. 10 DII

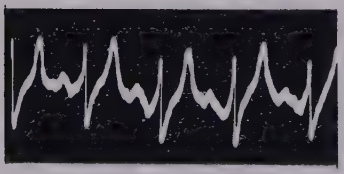


Fig: 10 D III

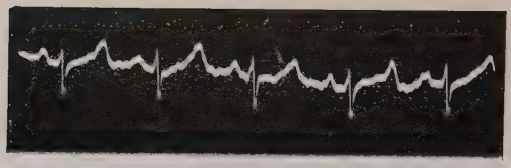


Fig. 11 DII

Fig. 12 DII

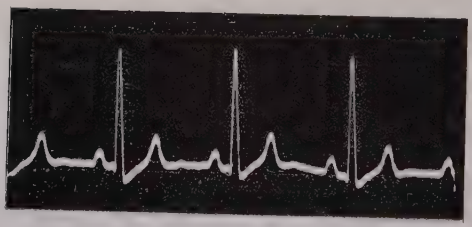


Fig. 13 DII

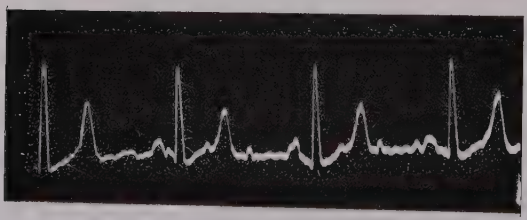


Fig. 14 DII

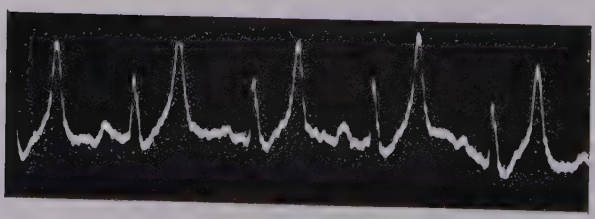


Fig. 15 DII

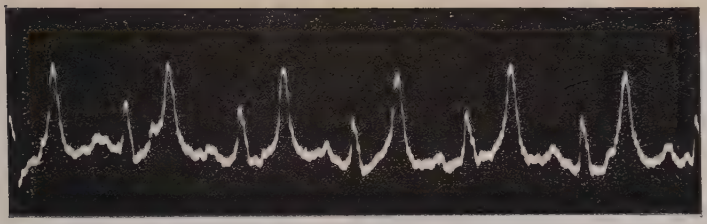


Fig. 16 DII

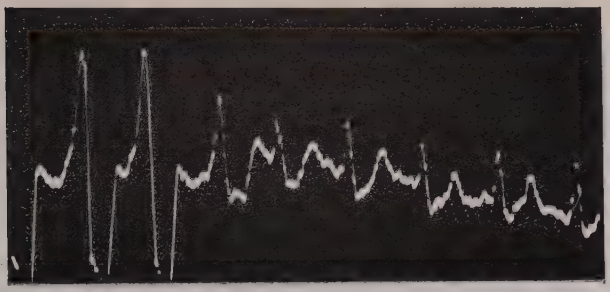


Fig. 17 DII

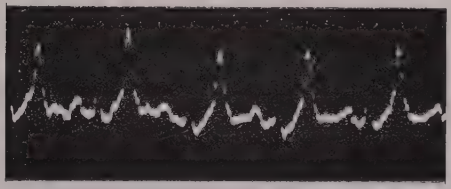


Fig. 18 DII

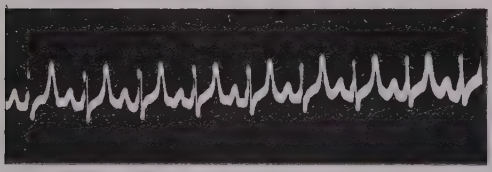


Fig. 19 DII

Fig. 20 DII

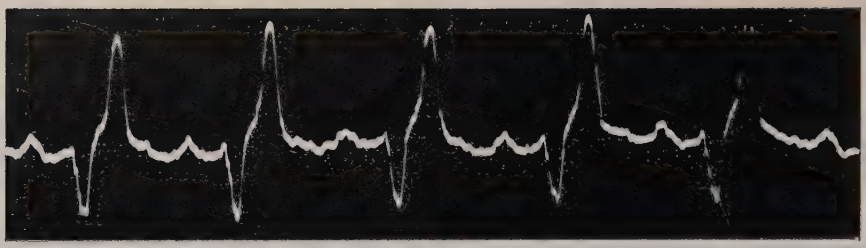


Fig. 21 DII

Fjg. 22 DII

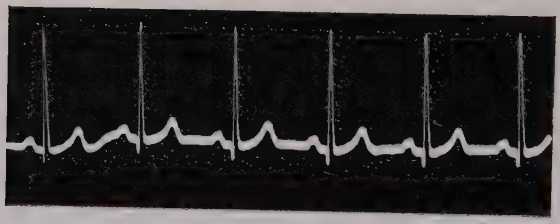


Fig. 23 DII

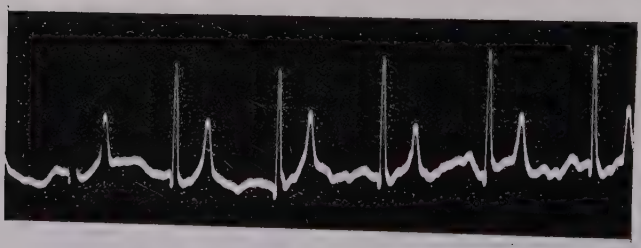


Fig. 24 DII

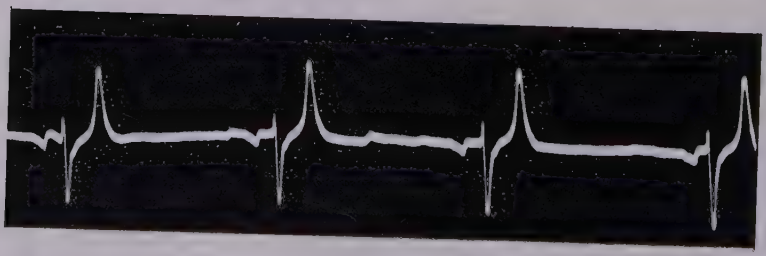


Fig. 25 DII

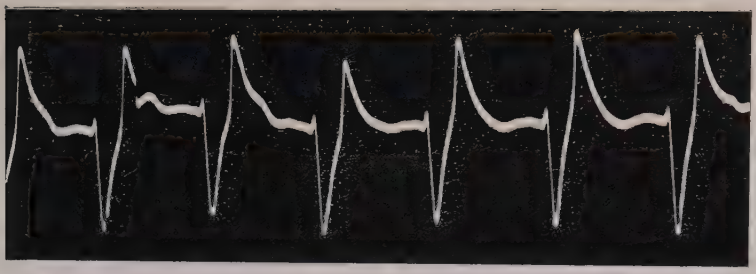


Fig. 26 DII

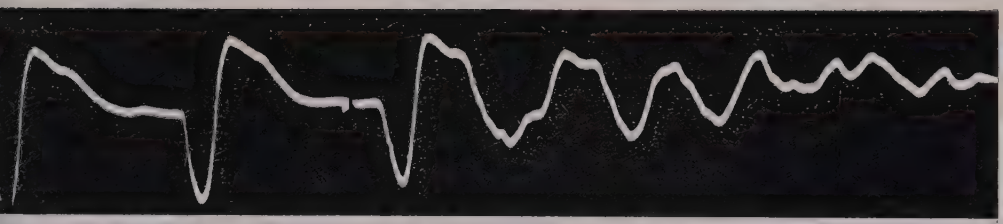


Fig. 27 DII

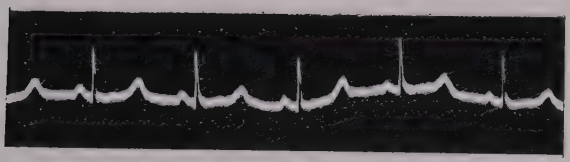


Fig. 27 DII

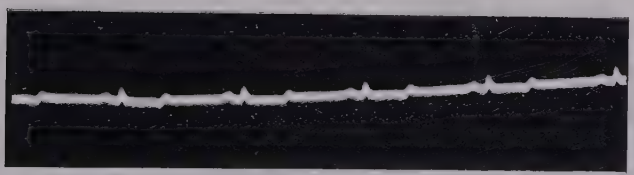


Fig. 29 DII

Fig. 30 DII

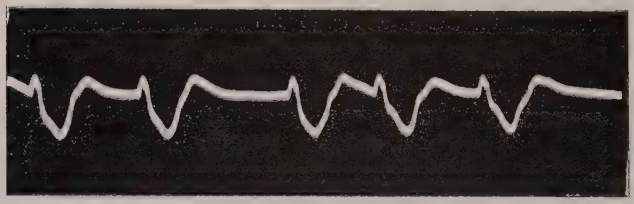


Fig. 31 DII

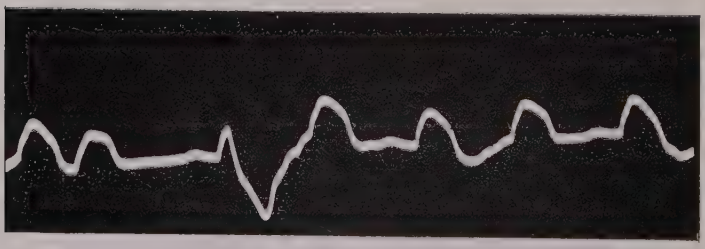


Fig. 32 DII

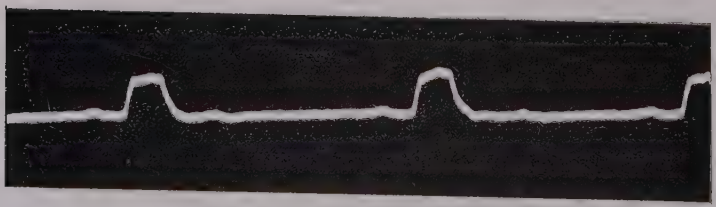


Fig. 33 DII

Modifications de la coagulation sanguine dans la fièvre jaune.

Par les Drs. J. VELLARD et MIGUELOTE VIANNA.

(Note préliminaire)

La diminution de la coagulabilité sanguine dans la fièvre jaune a été souvent signalée, sans que son origine et son mécanisme aient été bien établis. Etant donné le rôle important du foie comme régulateur de la coagulation, et les lésions profondes de cet organe au cours de la fièvre jaune, nous avons jugé intéressant d'aborder l'étude de la coagulation sanguine dans cette affection.

Grâce à la très grande amabilité du Dr. CARLOS CHAGAS, directeur de l'Institut Oswaldo Cruz, et des Drs. EVANDRO CHAGAS et ALVARO LOBO, médecins de l'hôpital de cet Institut, auxquels nous sommes particulièrement heureux d'exprimer ici nos sincères remerciements, nous avons pu examiner une quarantaine de malades de fièvre jaune, atteints de formes diverses, et à différentes périodes de la maladie. Ce sont les résultats de ces premières recherches que nous allons exposer.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

La coagulation sanguine présente au cours de nombreux états pathologiques des altérations profondes, pouvant se ramener à trois types principaux: augmentation ou diminution de l'agent coagulant du sang, la thrombine; variations de l'élément coagulable du plasma, le fibrinogène; enfin, apparition dans le sang circulant de diverses substances, pouvant exalter ou diminuer l'action des deux éléments précédents; parmi ces substances, les antithrombines, bien étudiées par DOYON, jouent un rôle des plus importants dans l'équilibre du milieu sanguin, dont elles concourent à maintenir la fluidité.

Ces trois facteurs varient indépendamment les uns des autres dans un même organisme, sous l'influence de divers états physiologiques, et, de leurs variations respectives dépend l'ensemble de la coagulation sanguine. C'est ainsi que l'un de nous (J. VELLARD) a vérifié avec V. BRAZIL que dans la fièvre typhoïde, la quantité de thrombine du serum est notablement augmentée, tandis qu'elle diminue dans la syphilis ou chez certains cancéreux. La diminution du fibrinogène a été signalée à la suite de diverses lésions graves de la cellule hépatique, dans certaines intoxications ou après l'ablation du foie (DOYON, NOC, etc.). Les antithrombines augmentent pendant la fièvre typhoïde, d'après A. C. MILLS et K. V. KITZMILLER.

Il existe de nombreux procédés pour l'étude de la coagulation sanguine. Les uns, utilisés en clinique, de maniement très simple, consistent simplement à mesurer le temps de saignement, ou la vitesse de coagulation du sang "in vitro", et ne donnent qu'une idée très générale du phénomène.

D'autres techniques, beaucoup plus minutieuses, ont été proposées pour doser les différents éléments admis par les théories actuelles comme agents de la coagulation : fibrinogène, fibrine, thrombines, antithrombines etc.; elles sont trop longues et trop délicates pour être employées dans des recherches en série.

A la suite de leurs études sur les serums et plasmas normaux, V. BRAZIL et J. VELLARD, se basant sur le fait que la thrombine et les antithrombines passent en grande partie dans le serum après la rétraction du caillot, ont montré que, laissant de côté les considérations théoriques, l'étude experimentale de la coagulation peut être réalisée avec une grande précision en déterminant seulement trois facteurs principaux : pouvoir coagulant du serum (dosage de la thrombine), coagulabilité du plasma (dosage du fibrinogène), et dosage des antithrombines. C'est ce procédé que nous avons adopté avec de légères modifications de détail dans ce travail.

TECHNIQUE

L'action coagulante d'un serum est évaluée d'après le volume de ce serum nécessaire pour coaguler en une heure 1 c.c. de plasma étalon de coagulabilité connue.

Inversement, le volume de serum étalon nécessaire pour coaguler 1 c.c. de plasma à étudier donne l'index de coagulabilité de ce plasma.

Enfin la teneur en antithrombines d'un serum ou d'un plasma est indiquée par le retard apporté par celui-ci à la coagulation d'1 c.c. de plasma étalon par le serum étalon.

Dans tous ces dosages, il est indispensable, pour obtenir des résultats concordants, de se placer toujours dans des conditions expérimentales rigoureusement identiques.

Comme réactifs, nous avons utilisé le serum et le plasma stabilisé d'un seul cheval, réservé uniquement pour ce service, et dont les propriétés sont périodiquement vérifiées ; le serum est obtenu après la rétraction naturelle du caillot à la température ambiante ; le plasma, fluoré à 3 o/oo (1 c.c. de sol de fluorure de soude à 3 o/o + 9 c.c. de sang), est privé, par centrifugation, de tout élément figuré; plasma et serum ont toujours été employés de 3 à 4 heures après leur préparation.

Le serum et le plasma des malades sont préparés de la même façon que le serum et le plasma étalon; toutefois il est important pour obtenir le plasma, de recueillir directement le sang dans une seringue contenant déjà la solution de fluorure, étant donnée la grande coagulabilité du plasma humain normal. Le matériel d'examen ne parvenant au laboratoire que plusieurs heures après avoir été recueilli, nous avons réalisé tous nos dosages avec des serums et plasmas de 24 heures (conservation à la glacière, de + 2° à + 4° dès leur arrivée au laboratoire) afin d'uniformiser les conditions d'expérience ; ce délai n'altère pas la netteté des réactions.

Les dosages sont faits au bain-marie à 37°; les tubes de réaction, doucement inclinés pour homogéniser leur contenu, ne doivent plus être remués avant la lecture des résultats.

Pouvoir coagulant du serum : Dans une série de cinq petits tubes (du type de ceux d'hémolyse), on place les doses suivantes du serum à étudier: 0,6 c.c.—0,8 c.c.—1 c c.—1,2 c.c.—1,5 c.c ; le volume de chaque tube est complété à 1,5 c.c. avec une solution physiologique de NaC à 8 o/oo, puis chacun d'eux reçoit 1 cc. de plasma étalon; homogénisation du liquide ; lecture après une heure de bain marie à 37°.

Coagulabilité du plasma: Dans une série de cinq tubes on met les doses suivantes de serum étalon: 0,1 c.c.—0,2 c.c.—0,3 c.c.—0,4 c.c.—0,5 c.c.; on complète à 1 c.c. avec la solution physiologique, puis on ajoute à chaque tube 1 c.c. du plasma à étudier ; homogénisation ; bain-marie 37° ; lecture après 1 heure.

Dosage des antithrombines : Les antithrombines peuvent être dosées dans le plasma fluoré ou dans le serum, mais ce dernier doit être inactivé a 56o pendant 30 minutes; les antithrombines étant plus abondantes dans le plasma, nous ne tiendrons compte que des résultats obtenus avec celui-ci. La technique dans les deux cas est la même: Deux tubes seulement sont nécessaires; le premier reçoit 0,5 c.c. du plasma à étudier (ou du serum inactivé) +1 c.c. de plasma étalon ; après 15 minutes de contact, on ajoute 0,5 c.c. de serum étalon. Le second tube, servant de témoin, reçoit 1 c.c. de plasma étalon + 0,5 c.c. de serum étalon. Le volume de chaque tube est complété à 2,5 c.c. avec la solution physiologique; homogénisation; les deux tubes sont portés en même temps au bain-marie à 37o; lecture comparée des deux tubes, de 15 en 15 minutes, pendant une heure.

Pour transcrire les résultats, nous avons adopté le notation suivante :

\+ Commencement de coagulation, caractérisé par l'apparition d'un léger flocon de fibrine.

\+ + Coagulation partielle; caillot mou, se fragmentant.

\+ + + Coagulation subtotale; caillot ferme, glissant le long des parois sans se fragmenter.

\+ + + + Coagulation totale ; caillot ferme, ne se détachant pas du fond du tube.

— Absence de coagulation.

I

ETUDE DE LA COAGULATION CHEZ LES MALADES DE FIÈVRE JAUNE.

Les malades que nous avons étudiés rentrent dans les catégories suivantes:

a) formes mortelles: 10

b) formes graves: 11

c) formes bénignes : 4

d) convalescents: 10 de formes graves et 2 de formes bénignes.

e) cas suspects, non confirmés: 7.

Chez 6 malades seulement, les dosages ont pu être répétés plusieurs fois au cours de la maladie et de la convalescence; tous les autres n'ont été examinés qu'une seule fois. Ces dosages ont été réalisés à diverses périodes de la maladie, du 2ème au 10ème jour, et de la convalescence, entre le 10ème et le 20ème jour après le début de l'affection.

L'âge des malades variait en général de 19 à 50 ans; quatre seulement étaient plus jeunes (14, 15, 16 et 17 ans). Dix appartenaient au sexe féminin et 34 au sexe masculin. Dans de nombreuses observations antérieures, nous avons pu vérifier l'influence sensible de l'âge ou du sexe sur la coagulation; la question des races n'a pas été étudiée.

Pouvoir coagulant du Serum. L'examen du pouvoir coagulant du serum ne révèle aucune modification caractéristique dans la fièvre jaune; les variations observées dans une quinzaine de dosages sont très irrégulières, ne gardant aucune relation directe avec les variations des antithrombines et sont du même ordre que celles qui se rencontrent chez les sujets normaux (Tableau 1); dans l'observation 8, par exemple, le serum est très coagulant, tandis que le plasma est très peu coagulable. Au cours de la

convalescence, le pouvoir coagulant du serum varie peu, tandis que les antithrombines disparaissent.

Cette stabilité du pouvoir coagulant, malgré la présence de quantités élevées d'antithrombines dans la circulation à la phase aigüe de la maladie, laisse supposer que la thrombine subit une certaine augmentation pendant cette période ; la difficulté de séparer la thrombine des antithrombines ainsi que les grandes variations du pouvoir coagulant chez l'homme normal, ne nous ont pas permis de vérifier cette hypothèse. Il s'agit peut-être d'une réaction compensatrice analogue à celle qui s'observe dans la fièvre typhoïde, dans laquelle V. BRAZIL, J. VELLARD et B. RIBEIRO ont noté une élévation notable du pouvoir coagulant, tandis que MILLS et KITZMILLER ont trouvé une augmentation des antithrombines.

Coagulabilité du Plasma. Au contraire, la coagulabilité du plasma présente dans la fièvre jaune des variations constantes et très caractéristiques.

De nombreuses recherches antérieures nous ont montré que le plasma humain normal présente toujours un degré de coagulation plus ou moins avancé avec 0,1 c.c. de notre serum étalon, dans les conditions expérimentales que nous avons indiquées (1 heure bain-marie 37o); des résultats identiques ont été obtenus au cours de diverses affections : paludisme, verminose, pemphigus, syphilis, lèpre, tumeurs etc.; parfois même, la coagulabilité est augmentée, par exemple dans la grossesse.

Chez tous les malades de fièvre jaune que nous avons examinés pendant la phase aigüe de la maladie, au nombre de 25, le plasma présentait sans aucune exception, quelle que soit la forme observée, une diminution accentuée de la coagulabilité; tandis que chez 7 individus, envoyés à l'hôpital comme suspects, et dont, par la suite, le diagnostic de fièvre jaune ne fut pas confirmé cliniquement, le plasma coagulait normalement avec 0,1 c.c. de serum étalon.

Cette diminution de la coagulabilité est précoce; elle était déjà notable (++ avec 0,2 c.c. de serum etalon) à la fin du 2ème jour, chez un sujet atteint d'ailleurs d'une forme très bénigne, non hémorrhagique (Obs. 34); le troisième jour, elle était considérable dans deux formes mortelles (Obs. 23 et 24). Elle diminue encore les jours suivants pour atteindre dans les formes moyennes ou graves son chiffre le plus bas, entre le 7ème et le 9ème jour. Pendant la convalescence, la coagulabilité se relève plus ou moins rapidement, suivant la gravité de l'affection: elle était presque revenue au taux normal, au 11ème jour de la maladie, dans une forme cardiaque moyenne, non hémorrhagique (Obs. 1); au contraire, 20 jours après le début de la maladie et 5 après celui de la convalescence, la coagulabilité était encore très diminuée dans une forme hémorrhagique très grave (Obs. 28).

Dans les formes bénignes, la diminution de la coagulabilité est aussi précoce, mais beaucoup moins accentuée et le retour à la normale plus rapide (0,1++ au 9ème jour de la maladie dans l'Obs. 2). Dans les formes mortelles, la coagulabilité s'abaisse souvent plus rapidement que dans les autres formes, sans que ceci soit un fait constant (Graphique 1); dans l'observation 35, par exemple, (forme acholique), le plasma présentait, au 8ème jour de la maladie, un degré de coagulabilité supérieur à celui observé dans plusieurs formes non mortelles à la même période. La dissociation relative entre l'indice de coagulabilité et la gravité de la maladie s'observe surtout dans les formes cérébrales (Obs. 32) et cardiaques (Obs. 5), où les phénomènes hémorrhagiques sont également moins accentués que dans les autres formes.

La diminution de la coagulalibité est au contraire beaucoup plus accentuée dans les formes hémorrhagiques, dans lesquelles seulement s'observent des plasmas complétement incoagulables par le serum étalon ; dans quelques cas même, le sang restait fluide "in vitro" pendant plusieurs jours, sans addition de substances anti-coagulantes (Obs. 11, 20, 38). Nous avons toujours trouvé une relation étroite entre les altérations de la coagulabilité et l'importance des hémorrhagies.

Le graphique I, ainsi que les tableaux II, III et IV résument toutes nos observations pendant la phase aigüe de la maladie chez des individus atteints de formes mortelles (II), graves (III) et bénignes (IV). Dans le tableau V sont réunis les malades isolés comme suspects de fièvre jaune, et reconnus plus tard atteints d'affections fébriles différentes, broncho-pneumonie, grippe et paludisme ; chez tous ceux-ci, l'indice de coagulabilité était normal. Les tableaux VI et VII se rapportent aux convalescents; à peu d'exceptions près, le plasma était revenu à la normale le 20ème jour après le début de la maladie.

Antithrombines. Les altérations de la coagulabilité du plasma peuvent avoir une double origine: la diminution, ou même la disparition presque totale du fibrinogène, ou l'apparition d'une grande quantité d'antithrombines dans la circulation.

La diminution du fibrinogène a été signalée par différents auteurs à la suite de lésions profondes de la cellule hépatique (intoxications par le chloroforme, l'arsenic, le phosphore), après l'extirpation du foie (chien grenouille, poissons), ou à la suite de l'oblitération expérimentale des artères de cet organe. Certains venins, tels que ceux des *Lachesis* sud-américaines, doués d'une action protéolytique intense, altèrent complètement toutes les substances protéiques du plasma et rendent ainsi le sang incoagulable.

D'autres substances déterminent la diminution de la coagulabilité sanguine en provoquant dans l'organisme la formation d'antithrombines; ainsi après l'injection de peptone, de certains serums, de morphine, le sang devient incoagulable sans qu'il y ait altération du fibrinogène. On admet généralement que les antithrombines se forment dans le foie; la bile ou les sels biliaires, très peu actifs in vitro, rendent rapidement le sang incoagulable par injection endo-veineuse. Dans différents états pathologiques (fièvre typhoide, hémophilie, états anaphylactiques, etc.), l'apparition d'antithrombines a également été signalée.

Nos premières recherches ont visé à vérifier la présence d'antithrombines dans le plasma des malades, à l'aide de la technique décrite un peu plus haut.

La coagulation normale du plasma étalon par le serum étalon employés dans ces expériences dans les conditions indiquées (1 c.c. de plasma + 0,5 c.c. de serum, le volume étant complété à 2,5 c.c. avec une solution physiologique) est déjà avancée après 15 minutes de bain-marie, et totale en 30 minutes. Le plasma humain normal est d'ordinaire dépourvu d'antithrombines et active la coagulation au lieu de la retarder; mais dans différents états pathologiques, broncho-pneumonie, typhoïde, malaria, etc., les antithrombines apparaissent, généralement dans des proportions assez faibles, et déterminent un léger retard de la coagulation du plasma étalon par le serum étalon.

Dans presque tous les cas de fièvre jaune, graves ou mortels, examinés pendant la première décade, au nombre de 18, le plasma occasionnait un retard marqué de la coagulation dans les tubes de réaction, la coagulation totale ne se produisant que plus de 30 minutes après celle des témoins; trois plasmas seulement ont fait exception (Obs. 5, 32, 4). Quelques plasmas, dont la coagulabilité était très diminuée (Obs. 31, 20), ou même

nulle (Obs. 38), empêchaient même pendant 24 heures toute trace de coagulation.

Dans les formes bénignes, où la coagulabilité du plasma était moins modifiée, les antithrombines étaient également moins abondantes, ne déterminant qu'un retard léger (Obs. 21), quelquefois très peu marqué (Obs. 34) dans la coagulation des tubes de réaction.

Les antithrombines existent dès le second jour de la maladie; elles atteignent leur maximum entre le 7ème et le 9ème jour, quand la diminution de la coagulabilité est également plus marquée, mais elles sont souvent assez longues à disparaître totalement; chez plusieurs convalescents, l'action inhibitoire du plasma était encore notable quand la coagulabilité était déjà redevenue normale (Obs. 11, 13).

La comparaison de la courbe des antithrombines avec celle de la coagulabilité du plasma (graphiques II et III) montre ainsi dans l'ensemble des relations étroites entre ces deux phénomènes sans que l'on puisse toutefois établir entre eux un parallèlisme absolu. La diminution de la coagulabilité est quelquefois plus forte que ne permettrait de le supposer le dosage des antithrombines (Obs. 23, 30, 4); dans certains cas, ces dernières étaient même très peu abondantes (Obs. 5, 32).

A côté du facteur principal, représenté par les antithrombines, interviennent probablement, dans certaines formes particulièrement graves des altérations ou une diminution du fibrinogène. Mais, même dans ces formes où le sang devient spontanément incoagulable, surtout à la période agonique, ces altérations du fibrinogène ne sont jamais très accusées. En employant comme réactif le venin de *Lachesis jararaca*, nous avons toujours obtenu la coagulation totale du plasma; tout au plus observait-on, avec des plasmas très riches en antithrombines et de faibles doses de venin (0,001mg.), un certain retard sur les témoins (Obs. 38), retard disparaissant en augmentant la dose de venin ; le caillot observé était toujours parfaitement normal (Tableau VIII).

Enfin, la présence, dans le plasma des malades de fièvre jaune, de nombreux pigments biliaires, dont le rôle anti-coagulant "in vivo" est connu, peut renforcer l'action des antithrombines.

II

RECHERCHES EXPERIMENTALES CHEZ LE MACACUS RHESUS.

Le Dr. H. ARAGÃO, qui poursuit des recherches extrêmement intéressantes sur la fièvre jaune expérimentale, a eu la très grande complaisance, dont nous sommes heureux de pouvoir le remercier ici, de nous confier du sang de *Macacus rhesus* inoculés avec du virus de fièvre jaune, afin de comparer les modifications de la coagulation chez l'homme et chez le singe.

La coagulabilité normale du plasma de Rhesus est peu différente de celle du plasma humain (entre 0,05 et 0,15); les antithrombines y font entièrement défaut.

Rhesus 371, inoculé avec 0,5 c.c. de sang d'un autre Rhesus; le sang recueilli le 4ème jour après l'inoculation, dans la période d'hypothermie finale,

peu avant la mort, montrait une grande diminution de la coagulabilité (0,3—; 0,4 + +); et une forte proportion d'antithrombines (retard de 45 minutes dans le début de la coagulation).

Rhesus 373, inoculé avec 0,5 c.c. de sang du précédent; le plasma ne présentait pas de modifications nettes de la coagulabilité (0,2 + +), et était depourvu d'antithrombines le 3ème jour après l'inoculation, au premier jour de fièvre (mort en 5 jours).

Deux autres Rhesus, chez qui l'affection évolua lentement (mort le 13ème jour), l'un inoculé avec du sang virulent d'un autre Rhesus (369), l'autre piqué par des moustiques infectés (370), ne montrèrent le 5ème et le 6ème jour après l'inoculation, au moment d'une première élévation de température, ni modifications de la coagulabilité, ni présence d'antithrombines.

Nous continuons actuellement cette étude. Ces premiers résultats ne permettent de tirer aucune conclusion; il semble cependant que les modifications de la coagulation sanguine chez le Rhesus sont de même nature que celle observées chez l'homme, mais apparaissent plus tardivement et sont moins accusées.

CONSIDÉRATIONS FINALES.

Les altérations de la coagulation sanguine, observées dans la fièvre jaune, paraissent dépendre exclusivement des lésions hépatiques, dont elles indiquent la gravité. Elles n'ont rien de spécifique, mais leur constance dès le début de la maladie et dans toutes les formes, même dans des cas légers, peut leur donner une certaine importance pour le diagnostic de cette affection. L'action inhibitoire du plasma n'a par elle-même que peu de valeur, à moins d'être très accusée, puisqu'elle peut se retrouver dans des affections très diverses: tumeurs, lèpre, grippe, broncho-pneumonie, paludisme, etc. Au contraire, la diminution de la coagulabilité du plasma, toujours très accentuée dans la fièvre jaune, n'a pas encore été signalée dans d'autres affections fébriles et nous a toujours permis de confirmer le diagnostic dans les cas douteux (Obs. 7, 10, 16, 35 notamment). Il serait important de rechercher cette réaction dans d'autres affections hépatiques, et surtout dans les ictères graves ; chez un malade atteint de carcinome du foie, et chez un autre atteint de carcinome de la tête du pancréas avec ictère très accusé, l'un de nous (J. VELLARD) a déjà eu l'occasion de vérifier une grande diminution du pouvoir coagulant du serum et l'apparition de petites quantités d'antithrombines, sans diminution sensible de la coagulabilité du plasma.

Telle qu'elle est actuellement, cette réaction nous paraît pouvoir être de quelque utilité dans le diagnostic précoce de la fièvre jaune.

L'importance des altérations de la coagulation sanguine ne doit pas être négligeable dans l'origine des hémorrhagies si fréquentes au cours de cette affection, et que de nombreux auteurs attribuent exclusivemement à des lésions des parois des petits vaisseaux, surtout des capillaires, dues à la dégénérescence graisseuse de leurs parois ou même à la diapédèse. Les hémorrhagies très abondantes coïncident toujours avec un très grand abaissement de la coagulabilité.

En ce qui concerne l'évolution de la maladie, une diminution précoce et très accentuée de la coagulabilité assombrit beaucoup le pronostic.

SOMMAIRE.

L'étude des modifications de la coagulation sanguine à l'aide de la technique BRAZIL-VELLARD, réalisée chez 25 malades atteints de formes diverses, mortelles, graves, et bénignes, entre le IIème et le XIIIème jour de maladie, et chez 12 convalescents, a permis d'arriver aux conclusions suivantes:

1º. Les variations du pouvoir coagulant du serum sont très irrégulières et peu différentes de celles observées chez de sujets normaux.

2º. La coagulabilité du plasma, dès le IIème jour de la maladie, présente une diminution marquée, constante chez tous les malades, atteignant son chiffre le plus bas entre le VIIème et le IXème jour et revenant progressivement à la normale pendant la convalescence.

3º. Cette diminution de la coagulabilité est due principalement à l'apparition de grandes quantités d'antithrombines dans la circulation ; la diminution du fibrinogène observée dans quelques cas, est toujours peu accusée.

4º. La diminution de la coagulabilité du plasma, qui n'a jusqu'ici été observée avec cette intensité que dans la fièvre jaune, peut être d'un certain secours pour le diagnostic précoce de cette affection; elle n'a jamais été vérifiée chez des malades atteints d'autres affections fébriles.

5º. Au point de vue du pronostic, la diminution précoce et très accentuée de la coagulabilité est un symptôme grave, indiquant une lésion profonde de la cellule hépatique.

6º. Dans la fièvre jaune expérimentale du *Macacus rhesus*, les altérations de la coagulation sanguine sont de même nature, mais paraissent plus tardives et moins accusées que chez l'homme.

Travail de l'Institut Vital Brazil.
Niteroi, Etat Rio de Janeiro.

TABLEAU I. Pouvoir coagulant du serum.

No. des malades	Sexe	Âge	Jours de maladie	Pouvoir * coagulant du serum 60'	Pouvoir anti-coagulant du serum (0,5) c.c. 60'	Coagulabilité * du plasma 60'	Observations
8 I. D.	masc.	14a	IV	0,6 c.c. + +		0,4 c.c. +	HH. gg.
7 A. P.	masc.	22a.	IV	1 c.c. + +		0,1 c.c. + +	Broncho pneumonie
30 D. E.	masc.	17a.	IV	1,2 c.c. —	Nul		h. g.
2 S. I.	masc.	20a.	V	1 c.c. +	Nul	0,2 c.c. + + +	Ho.
4 M. C.	fem.	15a.	VI	1,2 c.c. —	++++(R 30')	0,3 c.c. +	H. † VII jour.
9 F. C.	masc.	19a.	VII	1 c.c. +		0,4 c.c. ±	H. † VIII jour.
1 M. M.	masc.	28a.	VII	1,2 c.c. —	+ + +	0,3 c.c. +	Ho.
2 S. I.	masc.	20a.	IX	1 c.c. +	Nul	0,1 c.c. + +	C. le VIII jour.
1 M. M.	masc.	28a.	XI	1,2 c.c. —	Nul	0,1 c.c. + + +	C. le IX jour.
33 G. P.	masc.	24a.	XII	1,2 c.c. +	Nul	0,1 c.c. + +	H. C. le XI jour.
3 A. A.	masc.	19a.	XIII	1,2 c.c. —	Nul	0,2 c.c. + + +	h.
3 A. A.	masc.	19a.	XX	1,2 c.c. —	Nul	0,1 c.c. +	h. C. le XIV jour.

* Les chiffres indiquent le premier tube où la coagulation a été observée.

Abréviations : HH. grandes hémorrhagies — H. hémorrhagies discrètes ; vomito negro peu abondant — h. hémorrhagies très peu marquées, limitées âux gencives et à la muqueuse nasale — Ho. absence d'hémorrhagies — g. forme grave — gg. forme très grave — C. début de la convalescence — † mort — R. retard de la coagulation.

TABLEAU II. Modifications du plasma dans les formes mortelles.

No. des malades	Sexe	Âge	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma 60'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
23 A. A.	fem.	20a.	III	0,4 c.c. +	+ + +	H. † du Vème au VIe jour.
24 A. A.	masc.	51a.	III	0,3 c.c. + + +	+ + +	H. † du Vème au VIe jour
22 A. R.	masc.	25a.	IV	0,4 c.c. + +	+	HH. † le VIIe jour.
5 J. J.	masc.	31a.	IV	0,2 c.c. +	Nul	h. † le VIIIème jour.
31 J. A.	masc.	40a.	V	0,4 c.c. −	− − − −	HH. † le VIe jour.
38 E. O.	masc.		V	0,5 c.c. −	− − − −	HH. † le Ve jour.
32 A. S.	masc.	19a.	V	0,3 c.c. + + +	+ + + + (R. 15')	H. forme cérébrale † le VI jour.
4 M. C.	fem.	15a.	VI	0,3 c.c. +	+ + + + (R. 30')	H. † le VIIe jour.
9 F. C.	masc.	19a.	VII	0,4 c.c. ±		H. † le VIIIe jour.
35 M. A.	masc.		VIII	0,3 c.c. + +	+ +	H. † le IXe jour.

TABLEAU III. Modifications du Plasma dans les formes graves.

No. des malades	Sexe	Âge	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma à 60'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
16 E. M.	masc.	20a.	IV	0,2 c.c. +	+ + ±	Ho.
8 I D.	masc.	14a.	IV	0,4 c.c. +		HH. gg.
30 A. R.	fem.	30a.	V	0,3 c.c. + + +	+ + +	H.
29 C F.	masc.	34a.	V	0,2 c.c. + +	+ + +	h.
14 D. M.	masc.	38a.	VI	0,3 c.c. +	+ + ±	H.
1 M. M.	masc.	28a.	VII	0,3 c.c. +		Ho.
11 A. M.	masc.	42a.	VIII	0,4 c.c. −	+	HH. gg.
20 A. P.	masc.	24a.	IX	0,4 c.c. −	− − − −	H. gg.
18 J. C.	masc.	25a.	IX	0,5 c.c. +	+ +	Ho.
17 R. L.	masc.	23a.	IX	0,3 c.c. + +	+ +	HH. gg.
3 A. A.	masc.	19a.	XIII	0,2 c.c. + + +	+ + +	h.

TABLEAU IV. Modifications du Plasma dans les formes bénignes.

N°. des malades	Sexe	Âge	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma 60'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
34 P. X.	masc.	34a.	II	0,2 c.c. + +	+ + + + (R. 15')	Ho.
2 S. I.	masc.	20a.	V	0,2 c.c. + + +		Ho.
19 E. C.	fem.	29a.	VII	0,2 c.c. + +		h.
21 A. S.	fem.	31a.	VIII	0,3 c.c. + + +	+ + +	Ho.

TABLEAU V. Cas suspects, non confirmés.

N°. de malades	Sexe	Age	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma 60'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
6 A. M.	masc.	33a.		0,1 c.c. + +		Grippe.
7 A. P.	masc.	22a.	IV	0,1 c.c. + +		Broncho-pneumonie.
10 M. R.	fem.	42a.		0,1 c.c. +	+ + + + (R. 15')	Malaria (tierce bénigne).
12 S. L.	masc.	22a.	24 heures	0,1 c.c. + +	+ + + + (R. 15')	Grippe.
15 M. C.	fem.	29a.	24 heures	0,1 c.c. +	+ + + +	Grippe.
36 A. B.	masc.		48 heures	0,1 c.c. + + +	+ + +	Grippe.
37 M. P.	masc.	47a.	IV	0,1 c.c. +	+ + + + (R. 15')	Broncho-pneumonie.

TABLEAU VI. Modifications du plasma chez les convalescents de fièvre jaune.

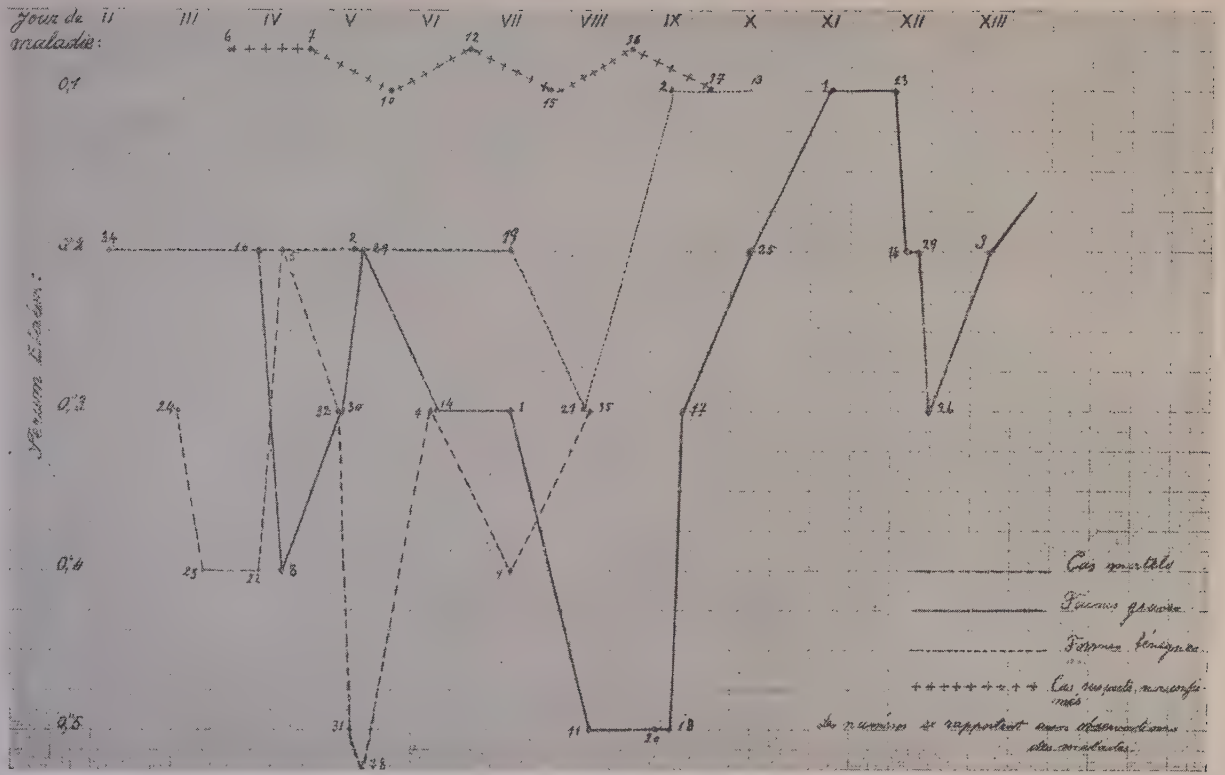
No. des malades	Sexe	Age	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma 60'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
Formes graves						
25 M. J.	fem.	16a.	X	0,2 c.c. + + +	+ + + + (R. 30')	H. C. le IXème jour.
1 M. M.	masc.	28a.	XI	0,1 c.c. + + +		Ho. C. le IXème jour.
26 G. A.	fem.	17a.	XII	0,3 c.c. + +	+ + +	H. C. le XIIème jour.
14 D. M.	masc.	45a.	XII	0,2 c.c. +	+ + + + (R. 30')	H. C. le XIIème jour.
33 G. P.	masc.	24a.	XII	0,1 c.c. + +		H. C. le XIème jour.
29 C. F.	masc.	34a.	XII	0,2 c.c. ++++	+ + +	h. C. le IXème jour.
11 A. M.	masc.	12a.	XIV	0,2 c.c. + +	+	HH. gg. C. le XIVème jour.
27 A. S.	masc.	26a.	XVII	0,2 c.c. + + +	+ + +	H. C. le Xème jour.
28 M. F.	fem.	18a.	XX	0,2 c.c. + +	+ + +	H. gg. C. le XVème jour.
3 A. A.	masc.	19a.	XX	0,1 c.c. +	+ + + + (R. 15')	h. C. le XIVème jour.
Formes bénignes						
2 S. I.	masc.	20a.	IX	0,1 c.c. + +		Ho. C. le VIIIème jour.
13 R. H.	masc.	38a.	X	0,1 c.c. + +	+ + +	Ho. C. le Xème jour.

TABLEAU VII. Modifications du plasma à différentes périodes de la maladie, chez les mêmes sujets.

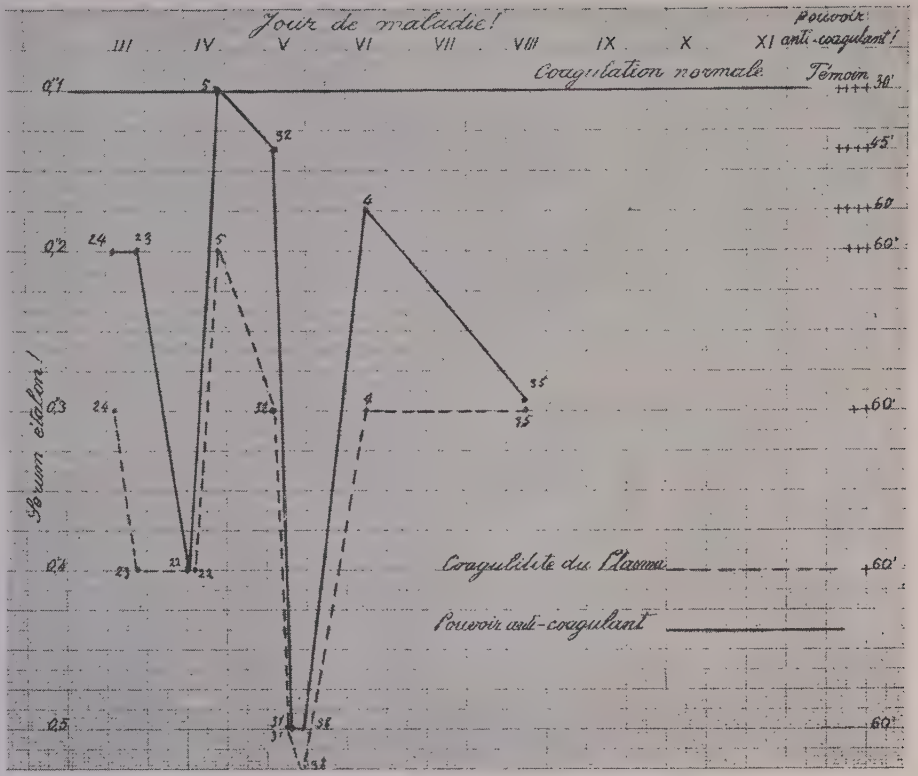
N°. des malades	Sexe	Age	Jours de maladie	Coagulabilité du plasma 69'	Pouvoir anti-coagulant du plasma (0,5) c.c. 60'	Observations
Formes graves						
1 M. M.	masc.	28a.	VII	0,3 c.c. +		Ho.
1 M. M.	masc.	28a.	XI	0,1 c.c. + + +		C. le IXème jour.
3 A. A.	masc.	19a.	XIII	0.2 c.c. + + +	+ + +	h.
3 A. A.	masc.	19a.	XX	0,1 c.c. +	+ + + + (R. 15')	C. le XIVème jour.
11 A. M.	masc.	42a.	VIII	0,4 c.c. —	+	HH. gg.
11 A. M.	masc.	42a.	XIV	0,2 c.c. + +	+	C. le XIVème jour.
14 D. M.	masc.	38a.	VI	0,3 c.c. +	+ + +	Ho.
14 D. M.	masc.	38a.	XII	0,2 c.c. +	+ + + + (R. 30')	C. le XIIème jour.
29 C. F.	masc.	34a.	V	0,2 c.c. + +	+ + +	h.
29 C. F.	masc.	34a.	XII	0,2 c.c. + + + +	+ + +	C. le IXème jour.
Formes bénignes						
2 S. I.	masc.	20a.	V	0,2 c.c. + + +		Ho.
2 S. I.	masc.	20a.	IX	0,1 c.c. + +		C. le VIIIème jour.

TABLEAU VIII. Coagulabilité du plasma des malades de fièvre jaune par le Venin de *Lachesis jararaca*.

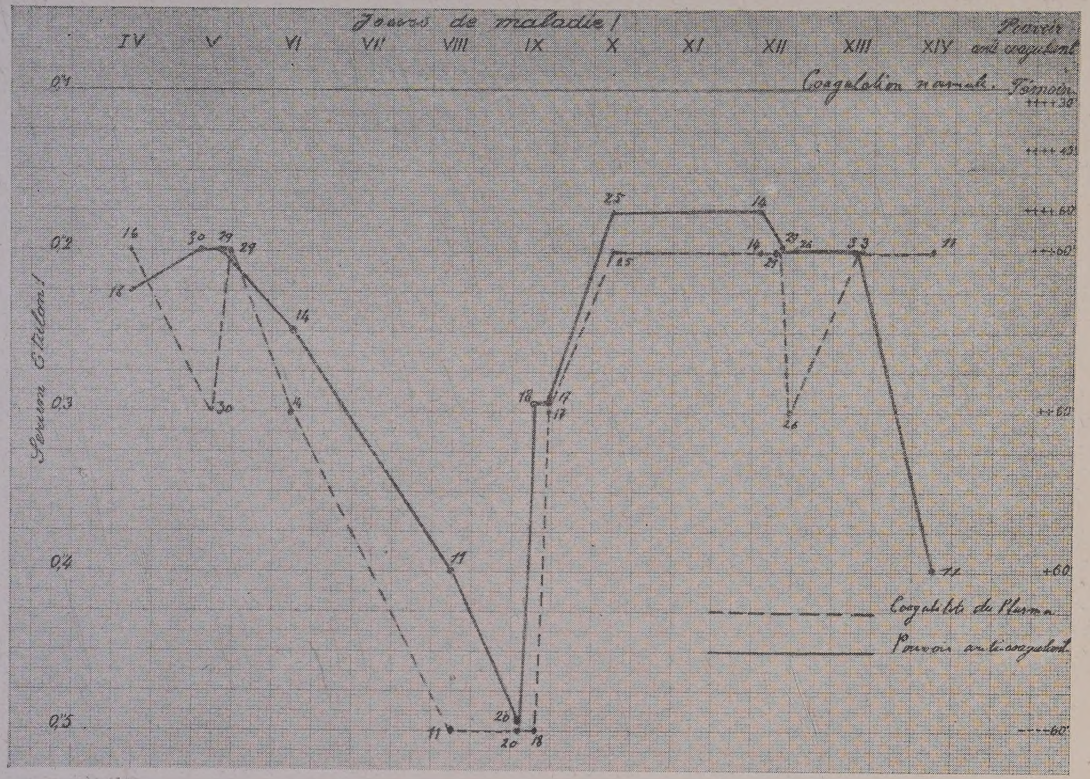
No. des malades	Doses de Venin de L. jararaca en mmg.	COAGULABILITÉ PAR LE VENIN DE L. JARARACA : Lecture 15'	Lecture 30'	Lecture 45'	Lecture 60'	Coagulabilité par le Serum Etalon [0,5] c.c. 60'	Observations
Témoin:							
1 c.c. Plasma Etalon	0,001	—	+ + + +	+ + + +	+ + + +		
Témoin :							
1 c.c. Plasma Etalon	0,2	++++ (2')	+ + + +	+ + + +	+ + + +		
34 P. X.	0,001	—	+ + + +	+ + + +	+ + + +	0,2 c.c. + +	Forme bénigne IIème jour
35 M. A.	0,001	—	—	+ +	+ + + +	0,3 c.c. + +	† IXème jour. H.
36 A. B.	0,001	—	+ + + +	+ + + +	+ + + +	0,1 c.c. +++	Grippe
37 M. P.	0,001	—	+ + + +	+ + + +	+ + + +	0,1 c.c. +	Broncho-pneumonie
38 E. O.	0,001	—	—	+ +	+ + +	0,5 c.c. —	† le Vème jour HH.
38 E. O.	0,02	++++ (5')				0,5 c.c. —	† le Vème jour HH.



Graphique I : *Coagulabilité du Plasma dans la fièvre jaune.*



Graphique II : *Courbes comparées de la coagulabilité et du Pouvoir anti-coagulant du Plasma dans les formes mortelles.*



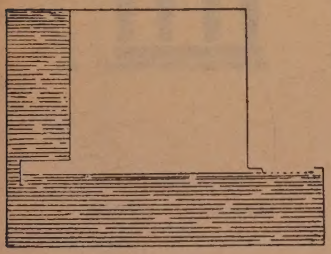
Graphique III : *Courbes comparées de la coagulabilité et du Pouvoir anti-coagulant du Plasma dans les formes graves.*

Communicação apresentada á Sociedade Brasileira de Biologia (Sessão de 24-IV-929)

Pelos Drs. ALCIDES GODOY e N. BOTAFOGO GONÇALVES.

Na prophylaxia da febre amarella temos que combater o mosquito transmissor recorrendo a todos os meios para destruil-o, impedindo-lhe a procriação pela eliminação das aguas retidas que favorecem a desova, protegendo os reservatorios afim de impedir-lhe o accesso, e destruindo as larvas, nymphas e insectos adultos pelo emprego de insecticidas; isso porém nem sempre é de facil execução, algumas collecções d'agua permanecendo escondidas, difficeis de serem encontradas, permittindo aos mosquitos livre multiplicação.

Schema A.



Pensou-se então collocar nos logares preferidos pelos culicideos vasilhas onde suas femeas viessem depositar os ovos, desviando-as assim de outros pontos inobservados, e destruindo-se-os antes da sua eclosão; tambem para o "controle" da efficacia de prophylaxia são estas armadilhas empregadas; requerem, porém, sevéra vigilancia para não produzirem effeito contrario ao desejado.

Os apparelhos representados nos schemas A e B, os quaes pódem ser construidos de differentes maneiras baseadas no mesmo principio, são armadilhas de absoluta segurança, não sendo possivel ás larvas darem sahida ao insecto adulto em condições de liberdade.

Schema B

Esses apparelhos compõm-se, resumidamente, de tres partes, sendo a primeira uma superficie com agua destinada á desova das femeas de mosquito, no schema A isolada por uma rêde ou qualquer outro obstaculo que impeça a volta das larvas desenvolvidas á superficie aberta para o exterior, e no schema B podendo ser inteiramente livre; a segunda parte é reservada ao desenvolvimento das larvas e ao aprisionamento dos insectos adultos, sendo a terceira, facultativa, um reservatorio de nivel constante.

Não sómente com fins prophylacticos pódem ser esses apparelhos empregados, mas tambem para estudos da biologia do mosquito, podendo ser collocados em pontos afastados dos laboratorios, prestando-se sobretudo para esse fim o representado pelo schema A, provido de reservatorio d'agua mantendo o nivel constante.